



УКРАЇНА

(19) UA (11) 15844 (13) U  
(51) МПК (2006)  
G01N 33/48

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ НАСЛІДКІВ ГОСТРОГО ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В

1

2

(21) u200600946

(22) 02.02.2006

(24) 17.07.2006

(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.

(72) Малий Василь Пантелейович, Лядова Тетяна Іванівна

(73) ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯ-ДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ

(57) Спосіб прогнозування наслідків гострого вірусного гепатиту В шляхом дослідження показників крові, який **відрізняється** тим, що в сироватці крові визначають рівень цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ ,

ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 і, при помірному підвищенні прозапальних цитокінів та цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4, діагностують нормореактивний тип імунної відповіді і прогнозують гострий та рівний перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання, при високих показниках прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-4 діагностують дисоціативний тип та при низьких концентраціях як прозапальних, так і протизапальних цитокінів діагностують гіпореактивний тип і прогнозують затяжний варіант перебігу гепатиту В.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до інфекційних хвороб, і може бути використана для прогнозування тяжкості і наслідків у хворих на гострий вірусний гепатит В (ГГВ).

Відомо декілька способів прогнозування хронізації ГГВ, до яких належить спостереження за маркерами ГГВ: HBsAg, HBeAg, IgM анти-HBc. Вважають, що тривала (до 50-90 днів) HBs-антигенемія та циркуляція у крові хворих ГГВ HBeAg більше 6 - 8 тижнів після гострої фази є можливими попередниками хронізації процесу [Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. - Л.: Медицина, 1987.-С.264]. Тривала циркуляція IgM анти-HBc після перенесеного ГГВ може свідчити про перехід у хронічний перебіг.

Метод не є досконалим і потребує тривалого спостереження за динамікою маркерів ГГВ, що не дає можливості призначити ефективне лікування ще на початку хронізації процесу.

Найбільш близьким та обраним за найближчий аналог є спосіб прогнозування хронізації ГГВ, який заснований на вивченні HLA-антигенів класу I. Але цей метод є досить коштовним і не дозволяє використовувати його у якості скринінгової діагностики [В. Яздовський із соавт. Прогностическое значение изучения системы гистосовместимости 1 класса у больных гепатитом В с подтвержденным генотипом HB/Врач.-2004.-С.26-28].

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу прогнозування наслідків

гострого вірусного гепатиту В, в якому за рахунок зміни досліджуваних показників досягається визначення типу імунного реагування у хворих, за рахунок чого прогнозують хронізацію гострого вірусного гепатиту В.

Поставлена задача вирішується в способі прогнозування наслідків гострого вірусного гепатиту В шляхом дослідження показників крові, згідно з корисною моделлю, в сироватці крові визначають рівень цитокінів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 і, при помірному підвищенні прозапальних цитокінів та цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-2, діагностують нормореактивний тип і прогнозують гострий та рівний перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання, при високих показниках прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів ІЛ-4 і ІЛ-2 діагностують дисоціативний тип та при низьких концентраціях як прозапальних, так і протизапальних цитокінів діагностують гіпореактивний тип і прогнозують затяжний варіант перебігу ГВ.

Нормореактивний тип імунного реагування у хворих на ГГВ дозволяє прогнозувати гострий та рівний перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання, а гіпореактивний та дисоціативний тип імунної відповіді дають підстави прогнозувати затяжний варіант перебігу ГВ.

Ведучу роль в ініціації реакцій клітинної і гуморальної ланок імунітету відіграє викид активованими макрофагами регуляторних цитокінів - фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) та інтерлейкіну-1 $\beta$

(13) U  
(11) 15844  
(19) UA

(ІЛ-1 $\beta$ ). ІЛ-1 $\beta$  належить роль в активації Т-лімфоцитів, які можуть запускати клітинну і гуморальну імунну відповідь. Від збалансованості цих двох основних компонентів і залежить перебіг і результат інфекційного процесу. Відомо, що завершення імунної відповіді при вірусних інфекціях також залежить від формування в остаточному результаті повноцінної антитільної відповіді, яка визначається диференціюванням В-лімфоцитів, прямо активованих ІЛ-6. Незважаючи на те, що більшість патогенетичних механізмів дії ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2 та ІЛ-4 добре вивчені, роль цих прозапальних та протизапальних цитокінів при ГГВ вивчена недостатньо.

У ході аналізу отриманих даних динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у хворих ГГВ, були виявлені три типи імунного реагування: I - нормореактивний тип (помірне підвищення прозапальних цитокінів та цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4), II - дисоціативний (високі показники прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів ІЛ-2, ІЛ-4) та III - гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів).

Нормореактивний тип імунного реагування у хворих на ГГВ дозволяє прогнозувати гострий та гладкий перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання, а гіпореактивний та дисоціативний тип імунної відповіді дають підстави прогнозувати затяжний варіант перебігу ГВ.

Спосіб, що заявляється, виконують таким чином.

Матеріалом для дослідження була сироватка крові хворих на ГГВ, отримана в період розпаду захворювання (I період) і в період реконвалесценції (II період). Кров для дослідження брали із ліктьової вени натще у спеціальну стерильну пробірку із антикоагулянтом (розчин гепарину 0,1мл) у кількості 10мл. Після інкубації та центрифугування отримували сироватку, яку розливали у пробірки типу "Епендорф" по 1,5мл. Зберігали зразки при -60°C. Допускалося тільки одноразове розмороження сироватки безпосередньо перед використанням.

Для дослідження сироваткового рівня ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4 використовували тест-системи ООО "Протеиновый контур" (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника. В даних тест-системах використовують твердофазний імуноферментний метод із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту. Один тип антитіл іммобілізують на внутрішніх поверхнях планшетів для мікротитрування. Інший тип моноклональних антитіл до незалежного епітопу молекули інтерлейкіна знаходяться у наборі у вигляді кон'югата з біотином. Індикаторним компонентом є кон'югат пероксидази хрому зі стрептавідином, що має дуже високу спорідненість з біотином. Після інкубації і промивання в лунки вносять кон'югат пероксидази зі стрептавідином, знову інкубують, промивають, вносять субстрат і вимірюють активність зв'язаної пероксидази з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів.

Дослідження проводилось з використанням безпосередньо нерозчинених зразків сироватки

крові людини. Нерозбавлені зразки розморожували дуже швидко за допомогою теплової обробки на водяній бані при температурі 37°C, щоб запобігти осадженню фібриногену.

До початку роботи всі реагенти необхідно довести до кімнатної температури і приготувати потрібну кількість буферних розчинів. Для цього розчиняють концентрати у відповідному співвідношенні дистильованою водою. Розкривають пакет із планшетом і відбирають необхідну кількість стрипів. Двічі промивають лунки, додаючи по 300мкл буферу для промивання в кожну лунку і проводячи повну аспірацію рідини.

Розбавляють 1:40 необхідну для аналізу кількість кон'югата з розрахунку 3,2мл готового розчину на 1 здвоєний стрип, добре перемішують отриманий розчин, після чого розчиняють вміст ампул зі стандартними препаратами, вносячи по 1мл буферу С для зразків у кожну лунку.

В лунки планшета А<sub>1</sub>-D<sub>1</sub> вносили по 200мкл стандартів інтерлейкіну, в осередок Е<sub>1</sub> внесли по 200мкл буфера С (стандарт 0), і в лунки мікропланшета, що залишилися, вносили досліджувані зразки в об'ємі 200мкл. Після цього інкубують 1 годину при +37°C.

Видаляють рідину з лунок, тричі промивають їх буфером В (300мкл на одну лунку) і двічі - дистильованою водою. Проводять повну аспірацію рідини, що залишилася. Розбавляють 1:40 необхідну для аналізу кількість кон'югата стрептавідину із пероксидазою хрому буфером С і вносять по 200мкл розчину в кожну лунку мікропланшета й інкубують 30хв при кімнатній температурі і безупинному струшуванні. Далі змішують в рівних співвідношеннях розчини з маркуванням "субстрат" і "реагент", з огляду на те, що на 1 здвоєний стрип потрібно 3,2мл готового розчину. Видаляють рідину з осередків і тричі промивають їх буфером В (300мкл на одну лунку). Проводять повну аспірацію решти рідини і двічі промивають лунки планшета струменем дистильованої води.

Висушують планшет шляхом постукування по поверхні лабораторного столу, покритого фільтрувальним папером, і вносять в усі лунки по 200мкл розчину субстрату з барвником. Після цього інкубують стрипи 10-20хв при кімнатній температурі у захищеному від прямих сонячних променів місці на шейкері. Зупиняють реакцію додаванням 50мкл розчину сірчаної кислоти в кожну лунку.

Далі роблять облік результатів з використанням автоматичного фотометра для мікропланшетів при довжині хвилі 450нм, встановлюючи нульове поглинання по лунці зі стандартом 0. Будують калібровану криву "оптична щільність/концентрація", користуючись даними по концентраціях, зазначених для розчинів стандартів, і визначають графічно концентрацію інтерлейкіну у зразках.

У результаті проведених досліджень контрольної групи були встановлені показники, прийняті для здорових осіб: ІЛ-1 $\beta$  - 35,49 $\pm$ 3,1пкг/мл; ФНП- $\alpha$  - 37,83 $\pm$ 2,7пкг/мл; ІЛ-6 - 4,85 $\pm$ 1,1пкг/мл; ІЛ-2 - 38,26 $\pm$ 1,3пкг/мл; ІЛ-4 - 18,73 $\pm$ 1,5пкг/мл; СРБ - 3,19 $\pm$ 1,02мг/л; NO - 2,83 $\pm$ 0,25мкмоль/л.

Аналізуючи отримані дані динаміки вмісту основних регуляторних цитокінів у хворих ГГВ, були виявлені три типи імунного реагування: I - нормореактивний тип (помірне підвищення прозапальних цитокінів та цитокінів ІЛ-2 і ІЛ-4), II - дисоціативний (високі показники прозапальних цитокінів на фоні низьких значень цитокінів ІЛ-2 і ІЛ-4) та III - гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів).

У хворих із встановленим гіпореактивним типом імунного реагування рівні регуляторних цито-

кінів коливались у межах значень, які відповідали показникам контрольної групи (рівень ІЛ-1 $\beta$  коливався від 28,91 до 40,18 пкг/мл; ФНП- $\alpha$  - від 26,16 до 39,4 пкг/мл; ІЛ-6 - від 4,1 до 5,12 пкг/мл; ІЛ-2 від 33,34 до 42,32 пкг/мл; ІЛ-4 - від 14,54 до 20,8 пкг/мл), що є підставою прогнозувати можливу хронізацію процесу, оскільки 80% пацієнтів даної групи спостерігалася трансформація у хронічний перебіг ВГ.

Таблиця 1

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із нормореактивним типом імунної відповіді у розпалі ГВГВ

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2(пкг/мл)	ІЛ-4(пкг/мл)
Легкий перебіг (n=51)	136,37 $\pm$ 12,4*	59,01 $\pm$ 5,4*	20,08 $\pm$ 2,3*	131,1 $\pm$ 10,5*	83,18 $\pm$ 4,9*
Середньотяжкий перебіг (n=50)	202,83 $\pm$ 15,4* <sup>1</sup>	74,4 $\pm$ 6,2* <sup>1</sup>	21,15 $\pm$ 2,3*	205,7 $\pm$ 13,7* <sup>1</sup>	111,8 $\pm$ 7,6* <sup>1</sup>
Контроль(n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

Примітки:

2. \* - p<0,05 стосовно контрольної групи;

2. <sup>1</sup> - p<0,05 між показниками порівнюваних груп.

Таблиця 2

Рівні регуляторних цитокінів у хворих із дисоціативним типом імунної відповіді у розпалі ГВГВ

Групи	ІЛ-1 $\beta$ (пкг/мл)	ФНП- $\alpha$ (пкг/мл)	ІЛ-6 (пкг/мл)	ІЛ-2(пкг/мл)	ІЛ-4 (пкг/мл)
Легкий перебіг (n=12)	143,36 $\pm$ 11,1*	62,71 $\pm$ 5,1*	21,31 $\pm$ 2,6*	49,7 $\pm$ 3,6*	37,4 $\pm$ 3,6*
Середньотяжкий перебіг (n=9)	208,28 $\pm$ 16,8* <sup>1</sup>	75,9 $\pm$ 5,4* <sup>1</sup>	23,12 $\pm$ 2,8*	51,1 $\pm$ 4,8*	41,8 $\pm$ 4,1*
Контроль(n=20)	35,49 $\pm$ 3,1	37,83 $\pm$ 2,7	4,85 $\pm$ 1,1	38,26 $\pm$ 1,5	18,73 $\pm$ 1,5

Примітки:

2. \* - стосовно контрольної групи;

2. <sup>1</sup> - між показниками порівнюваних груп.

Аналіз динаміки основних клінічних симптомів та біохімічних показників із різними типами імунного реагування показав, що у пацієнтів із нормореактивним типом імунної відповіді значно менша тривалість інтоксикаційного, астеновегетативного та диспепсичного синдромів, жовтяничного періоду та, відповідно, термінів стаціонарного перебування порівняно з аналогічними показниками при дисоціативному і гіпореактивному типі імунної відповіді.

Приклад 1. Хвора П., 25 років знаходилася на лікуванні в клініці інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти з 6.02.2002 по 5.03.2002 з діагнозом "гострий вірусний гепатит В, жовтянична форма, середньотяжкий перебіг".

При надходженні 6.02.2002 пред'являла скарги на загальну слабкість, погіршення самопочуття, відсутність апетиту, нудоту, незначні болі в епігастрії і тяжкість в області правого підребер'я, жовтяничне фарбування шкіри і склер, сверблячку шкір-

них покривів, темне фарбування сечі, знебарвлений кал.

Зanedужала поступово 1.02.2002, коли з'явилася загальна слабкість, зниження апетиту, нездужання, болі в суглобах і попереку. На 4-ту добу помітила темний колір сечі і знебарвлення калу, на 5-ту добу - іктеричність склер і шкіри. Госпіталізована на 6-ий день захворювання.

З епідеміологічного анамнезу встановлено, що хвора відвідувала приватний косметичний кабінет, де їй при проведенні процедури манікюру було нанесено декілька порізів. Парентеральний анамнез не обтяжений. Контакт із інфікованими хворими заперечує. Хвора живе в ізольованій квартирі, не працює.

З анамнезу життя: дитячі інфекції (кір, вітряна віспа). Травм і операцій не було.

Алергійний анамнез не обтяжений. Палить, алкогольними напоями не зловживає.

При об'єктивному дослідженні: стан хворої середнього ступеню тяжкості, свідомість ясна, тем-

пература тіла 37,0°C, шкіра і видимі слизові оболонки жовтяничні, висипання на шкірі не виявлено. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Язик обкладений білим нальотом, сухуватий. У легенях аускультативно вислуховується везикулярне дихання, хрипів немає. АТ - 110/70 мм рт. ст., пульс - 75 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, помірно болісний у епігастральній ділянці, печінка пальпується, виступаючи з-під краю реберної дуги на 2,5 см, м'яка, помірно болісна при пальпації. Селезінку пропальпувати не вдалося. Сеча темна, кал ахолічний.

На підставі скарг, анамнезу захворювання, епідеміологічних даних і клінічної картини був встановлений діагноз - гострий вірусний гепатит В, середньотяжкий перебіг.

Загальний аналіз крові від 6.02.02: еритроцити -  $3,9 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобін - 128 г/л; кол. Показник - 0,9; лейкоцити -  $5,2 \times 10^9/л$ ; еоз. - 4%; пал. - 1%; сегм. - 65%, лімф. - 24%, мон. - 6%, ШОЕ - 10 мм/год.

Клінічний аналіз сечі (7.02.02): реакц. - слабо кисла; відносна вага - 1,020; білок - 0,112 г; лейкоцити - 8-10 у п/з; гіалін. Циліндри - 2-3 у п/з; зерн. Циліндри - 2-3 у п/з; цукор не виявлений, виявлені жовчні пігменти.

Дані біохімічного дослідження крові від 6.02.02: білірубін - 330 мкмоль/л, непрямий - 162 мкмоль/л; АлАТ - 15 мкмоль/л; тимолова проба - 8 од.; сулемова - 1,8 мл, лужна фосфатаза - 11 мкм/год, протромбіновий індекс - 69%.

З діагностичною метою було проведено УЗД (30.06.02). Печінка + 2 см, паренхіма гомогенна, дрібнозерниста, підвищеної ехогенності. Судинний малюнок посилений. Жовчний міхур 4,2x1,4 см (після сніданку), стінки потовщені, протоки не розширені, вільні, ущільнені стінки внутрішньопечінкових жовчних ходів. Рпсгеас: нормальної ехогенності. Селезінка підвищеної ехогенності (13x7 см). Висновок: гепатит, дискінезія жовчного міхура за гіпертонічним типом, внутрішньопечінковий холестаза, спленіт.

Методом ІФА від 9.02.02 виявлений HBsAg; HBeAg - результат негативний. ПЦР - виявлена ДНК HBV.

У хворої при вивченні цитокинового профілю в розпалі захворювання (10.07.02) встановлені наступні концентрації: ІЛ-1 $\beta$  - 261,2 пкг/мл; ФНП- $\alpha$  - 90,2 пкг/мл; ІЛ-6 - 21,4 пкг/мл; ІЛ-2 - 178,8 пкг/мл; ІЛ-4 - 124,6 пкг/мл.

У періоді реконвалесценції (28.07.02) рівень досліджуваних показників був наступний: ІЛ-1 $\beta$  - 130,6 пкг/мл; ФНП- $\alpha$  - 74 пкг/мл; ІЛ-6 - 17,6 пкг/мл; ІЛ-2 - 116,5 пкг/мл; ІЛ-4 - 100,7 пкг/мл.

У стаціонарі проводилася наступна терапія: постільний режим, дієта 5а, 5% р-н глюкози 500 мл, внутрішньовенно крапельно, 0,9% р-н NaCl 400 мл, внутрішньовенно крапельно, рибоксин 10,0 внутрішньовенно, спазмолітики (папаверин 2,0 мл двічі на день внутрішньом'язово; платифілін 2,0 мл двічі на день внутрішньом'язово), полівітаміни, гепабене по 1 капсулі, тричі на день.

У результаті проведеного лікування у хворої відзначалася позитивна динаміка клінічних і лабо-

раторних показників. Біохімічний аналіз від 25.02.02: білірубін - 35 мкмоль/л, за рахунок непрямого - 30 мкмоль/л, АлАТ - 2,76 мкмоль/л; тимолова проба - 3 од.; сулемова - 2,0 мл.

Хвора була виписана 5.03.02 на 24-й день перебування в стаціонарі (29-й день хвороби) у задовільному стані з нормальними показниками печінкових проб.

Приклад 2. Хворий Т., 23 роки знаходився на лікуванні в ОКІЛ м. Харкова з 3.06.2002 по 24.07.2002 з діагнозом "гострий вірусний гепатит В, жовтянична форма, легкий перебіг". При надходженні скаржився на погіршення самопочуття, слабкість, зниження апетиту, важкість в правому підбер'ї, потемніння кольору сечі, знебарвлений кал.

Занедужав 20.05.2002 початок хвороби поступовий, коли з'явилися загальна слабкість, зниження апетиту, нездужання, підвищення температури тіла до 37,5°C. 27.05.02 - помітив потемніння сечі, на жовтяничне забарвлення склер звернув увагу 2.06.02, тоді ж і звернувся по медичну допомогу. Госпіталізований на 14-ту добу захворювання.

З епідеміологічного анамнезу вдалося з'ясувати, що в березні 2002р. відвідував стоматолога в приватному стоматологічному кабінеті. Хворий проживає в ізольованій квартирі, професійних шкідливостей не має.

З анамнезу життя: у дитячому віці хворів на кір, вітряну віспу, часто ГРВІ, у 1998 р. - проникаюче поранення грудної клітини і подальше оперативне лікування. Алергійний анамнез не обтяжений. Палить, алкогольними напоями не зловживає.

При надходженні стан хворого задовільний, температура тіла 36,8°C, шкіра і видимі слизові оболонки жовтяничного кольору, елементів висипання не виявлено. Язик у кореня обкладений білуватим нальотом, сухий. Аускультативно в легенях вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні. АТ - 120/70 мм рт. ст., пульс - 74 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка пальпується, виступаючи з-під краю реберної дуги на 2 см, м'яка, помірно болісна, селезінка не збільшена.

На підставі скарг, анамнезу захворювання, епідеміологічних даних і клінічної картини попередньо встановлений діагноз - гострий вірусний гепатит В.

З діагностичною метою було проведено УЗД (10.06.02). Печінка + 1,5 см, край згладжений, паренхіма гомогенна, дрібнозерниста, підвищеної ехогенності. Судинний малюнок посилений, v.portae діаметром 1 см. Жовчний міхур 7,2x2 см, стінки тонкі, щільні, протоки не розширені, вільні. Рпсгеас: голівка діаметром 4 см, тіло 1,5 см, звичайної ехогенності, гомогенна. Селезінка 10,5x6,8 см, підвищеної ехогенності, судинний малюнок посилений. Висновок: гепатит, спленіт.

Загальний аналіз крові від 4.06.02: еритроцити -  $4,18 \times 10^{12}/л$ ; гемоглобін - 136 г/л; кол. Показник - 0,9; лейкоцити -  $5,5 \times 10^9/л$ , еоз. - 2%, пал. - 3%, сегм. - 48%, лімф. - 34%, мон. - 12. ШОЕ - 3 мм/год.

Клінічний аналіз сечі (4.06.02): реакц. - слабо кисла; відносна вага - 1,006; білок - не знайдений;

лейк. - 2-4 у п/з; еритроц. - немає; цукор не виявлений.

Дані біохімічного дослідження крові від 4.06.02: білірубін загальний - 140мкмоль/л, прямий - 80мкмоль/л, АлАТ - 30мкмоль/лтод; тимолова проба - 4 од.; сулемова - 1,9мл.

Методом ІФА від 6.06.02 був виявлений HBsAg; anti-HbeAg - негативний; anti-Hbcore Ig - позитивний; anti-Hbcore (сум.) - позитивний. ПЦР - результат позитивний.

У хворого при вивченні цитокінового профілю в розпалі захворювання (5.06.02) встановлені наступні результати: ІЛ-1β - 138,9пкг/мл; ФНП-α - 55,7пкг/мл; ІЛ-6 - 19,6пкг/мл; ІЛ-2 - 48,4пкг/мл; ІЛ-4 - 37,12пкг/мл.

У періоді реконвалесценції (26.06.02) рівень досліджуваних показників складав: ІЛ-1β - 89,04пкг/мл; ФНП-α - 45пкг/мл; ІЛ-6 - 15,4пкг/мл; ІЛ-2 - 40,4пкг/мл; ІЛ-4 - 33,7пкг/мл.

Під час перебування в стаціонарі хворому була проведена терапія, що включала діету №5, режим, полівітаміни, рибоксин 10мл внутрішньовенно, есенціал-н у початковому періоді реконвалесценції перорально по 2 капсули тричі на день.

У результаті проведеного лікування у хворого спостерігалася нормалізація лабораторних показників і видужання. Тривалість жовтяничного періоду склала 14 днів.

Контрольний біохімічний аналіз від 5.07.02: білірубін - 28мкмоль/л, за рахунок непрямого, АлАТ - 2,2мкмоль/лтод; тимолова проба - 2,5 од.; сулемова - 1,9мл.

Хворий був виписаний у задовільному стані 20.07.2002 з нормальними показниками білірубину й АлАТ.

Приклад 3. Хвора Ф., 18 років, студентка, незаміжня, звернулася за консультацією на кафедру інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти 2.02.2001. Скарг не пред'являла і хворою себе не вважала.

З анамнезу стало відомо, що з 11.01.2001 по 21.01.2001 знаходилася на лікуванні в гінекологічному відділенні ЦРЛ за місцем проживання з приводу гострого лівостороннього аднекситу. Під час перебування в стаціонарі при біохімічному дослідженні крові було виявлено підвищення рівня АлАТ до 3,2мкмоль/лтод, методом ІФА - виявлений HBsAg. У зв'язку з цим хвора була направлена на консультацію до лікаря інфекціоніста.

При зборі епідеміологічного анамнезу вдалося встановити, що близько 3-ьох місяців тому була перервана небажана вагітність і приблизно в цей же час хвора відвідувала приватний стоматологічний кабінет. Сексуальне життя веде останні 6 місяців. До моменту звертання за консультацією скарг на погіршення самопочуття не мала, температура тіла не підвищувалася, сеча і кал кольору не змінювали, жовтяничності склер і шкіри не помічала.

При об'єктивному дослідженні будь-яких відхилень у стані здоров'я не виявлено, температура тіла 36,7°C. Шкіра і видимі слизові оболонки рожеві, висип відсутній. Аускультативно в легенях вислуховується везикулярне дихання, хрипи відсутні.

АТ - 110/70мм рт. ст., пульс - 70уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. Тони серця звучні, ритмічні. Живіт при пальпації м'який, безболісний, печінка і селезінка не збільшені.

З діагностичною метою було проведено УЗД (3.02.01): печінка + 1см, кут згладжений, паренхіма підвищеної ехогенності. Судинний малюнок посилений, v.portae діаметром 1,2см. Жовчний міхур 5,7 x 2,4см, стінки потовщені, протоки не розширені, вільні. Pаncreas: нормальної ехогенності. Селезінка 10,7 x 4,9см, підвищеної ехогенності, посилений судинний малюнок. Висновок: гепатит, спленіт.

Дані біохімічного дослідження крові від 2.02.01: білірубін - 18мкмоль/л, за рахунок непрямого, АлАТ - 4,64мкмоль/лтод; тимолова проба - бод.; сулемова - 1,94мл, лужна фосфатаза - 8 од. Методом ІФА від 2.02.01 - виявлений HBsAg, анти-HBcore IgM - результат позитивний, анти-HCV сум. - результат негативний, методом ПЛР виявлена ДНК HBV.

На підставі епідеміологічного анамнезу захворювання, відсутності клінічних проявів захворювання, даних інструментальних, біохімічних і імуноферментних досліджень був встановлений діагноз: гострий вірусний гепатит В (HBsAg+), субклінічна форма, латентний перебіг. Від госпіталізації і подальшого обстеження хвора відмовилася.

Хвора повторно звернулася за консультацією 3.09.02. При огляді скарг не пред'являла. Стан задовільний, шкіра і видимі слизові звичайного кольору, периферичні лімфатичні вузли не збільшені, аускультативно вислуховується везикулярне дихання, хрипів немає, тони серця ясні, ритмічні, АТ - 115/70мм. рт. ст., пульс - 69уд/хв, задовільних якостей. При пальпації живіт м'який, безболісний. Печінка виступає з-під краю реберної дуги на 2см., край закруглений, щільнуватої консистенції, безболісний. Селезінка не пальпується.

Дані біохімічного дослідження крові від 3.09.02.: білірубін - 16мкмоль/л, за рахунок непрямого, АлАТ - 2,8мкмоль/лтод; тимолова проба - 5од.; сулемова - 1,9мл.

У хворої при вивченні цитокінового профілю (4.09.02) встановлені наступні результати: ІЛ-1β - 39,18пкг/мл; ФНП-α - 35,37пкг/мл; ІЛ-6 - 4,8пкг/мл; ІЛ-2 - 40,14пкг/мл; ІЛ-4 - 15,98пкг/мл.

При повторному УЗД висновок: печінка + 3см, паренхіма гомогенна, дрібнозерниста, підвищеної ехогенності. Судинний малюнок посилений, v. Portae діаметром 1,4см, стінки щільні. Жовчний міхур 5,5x2,8см, стінки потовщені, протоки не розширені, вільні. Pаncreas: нормальної ехогенності. Селезінка 10,7x5,1см, підвищеної ехогенності, посилений судинний малюнок. Висновок: ознаки хронічного гепатиту, спленіт.

З метою вивчення впливу динаміки цитокінового статусу на наслідки ГТВ проведено диспансерне спостереження за пацієнтами протягом 12 місяців. В цей час здійснювався динамічний контроль показників рівня АлАТ, загального білірубину. При цьому ДНК HBV в сироватці крові хворих із нормореактивним типом імунного реагування не виявлялася, тоді як у хворих із дисоціативним типом у 66,6% протягом перших 3 місяців диспансе-

ного нагляду спостерігалось підвищення рівня АлАТ, у 19% до 6 місяців диспансерного нагляду відзначалась підвищена активність АлАТ, що свідчило про затяжну реконвалесценцію, а у 4,7% відзначалась трансформація у хронічний перебіг ВГ.

Аналізуючи результати спостереження за 127 пацієнтами із визначеним типом імунного реагування встановлено, що хронізація процесу спостерігалась у 4 хворих, що склало 3,15% від загальної кількості обстежених, із них у хворих із дисоціативним та гіпореактивним типами імунного реагування ця група складала - 15,4%.

Таким чином, нормореактивний тип імунного реагування у хворих на ГВ дозволяє прогнозувати рівний перебіг захворювання з відсутністю затримки одужання та хронізації, а визначення гіпореактивного та дисоціативного типу імунної відповіді дають підстави прогнозувати затяжний та хронічний перебіг.

Визначення динаміки рівнів основних регуляторних цитокінів дозволяє встановити тип імунного

реагування і контролювати направленість імунної відповіді в бік клітинної або гуморальної ланки при ГВ. У зв'язку з цим обґрунтовано доцільність динамічного імунологічного спостереження за рівнем регуляторних цитокінів, що дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.

Таким чином, виявлені типи імунного реагування у хворих із різною тяжкістю ГВ дозволяють судити про перебіг і наслідки хвороби. Визначення нормореактивного типу імунного реагування свідчить про рівний перебіг хвороби, дисоціативний і гіпореактивний типи дають підстави прогнозувати затяжний перебіг та можливу хронізацію захворювання. Це дозволяє контролювати позитивну динаміку інфекційного процесу, вчасно діагностувати розвиток вторинної імунної недостатності і своєчасно провести її корекцію.